

Rec'd PCT/PTG 30 SEP 2004

Patentanwalt Dr. R.D. Flaccus 50389 Wesseling Bussardweg 10

Europäisches Patentamt
Erhardtstr. 27

D-80298 München

BUSSARDWEG 10
D-50389 WESSELING
TELEFON (0 22 36) 89 33-0
TELEFAX (0 22 36) 89 33 33

Datum: 29.04.2004
FI/es

Internationale Patentanmeldung PCT/EP 03/03163
Anmelder: MÜLLER-SCHULTE, Detlef P.

Auf den Bescheid nach Regel 66 PCT vom 05.02.2004:

1. Patentansprüche

Zur Berücksichtigung der im Bescheid enthaltenen Anmerkungen wird hiermit ein geänderter Patentanspruch 1 eingereicht. Durch die Änderung werden einschränkende Merkmale aufgenommen, von denen mindestens eines verwirklicht sein muß:

- a) die Partikelgröße beträgt mindestens 0,5 µm;
- b) die lumineszierende(n) Substanz(en) ist/sind ausgewählt aus der Gruppe, die aus lumineszierenden organischen Verbindungen, up-converting phosphors und lumineszierenden Proteinen besteht;
- c) sie enthalten zusätzlich ein magnetisches Kolloid;
- d) die Silicagel-Matrix weist funktionelle Gruppen auf, die mit Biomolekülen koppelbar sind.

Diese Merkmale sind durch die Beschreibung und durch die ursprünglich eingereichten Ansprüche gestützt (vgl. Beschreibung, S. 13, 1. Abs.; S. 7, 1. Abs.; S. 13, letzter Abs.; S. 14, 1. u. 2. Abs.; Ansprüche 11-15, 18).

Im Verfahrensanspruch 19 wurde der einleitende Teil (der den Zweck des Herstellungsverfahrens angibt) durch die Aufnahme der Merkmale des ursprünglichen Anspruchs 1 ergänzt, d. h. anders als der geänderte Anspruch 1 ist das beanspruchte Herstellungsverfahren nicht auf Partikel mit einer bestimmten Mindestgröße beschränkt, sondern ist auch zur Herstellung von Nanopartikeln geeignet (vgl. Beschreibung, S. 1, 1. Abs.: "Mikro- und Nanopartikel ... Verfahren zu ihrer Herstellung").

Der Verwendungs-Anspruch 25 wurde auf dieselbe Weise ergänzt wie Anspruch 19; des weiteren wurde eine Bezugnahme auf die Verfahrenserzeugnisse der vorangehenden Ansprüche 19 bis 24 eingefügt (beigefügte Ersatzseiten 23 bis 27).

2. Neuheit

Entgegen der Darstellung unter Punkt V des Bescheids (1. Abs.) offenbart Dokument **D1** weder Silicagel-Partikel, noch offenbart es eine Silicagel-Matrix (vgl. Anspruch 1 der vorliegenden Anmeldung), die einen oder mehrere lumineszierende Substanzen enthält.

Silicagel-Partikel werden in D1 nicht ausdrücklich genannt, und es lassen sich auch keine Textstellen finden, die implizit auf solche Partikel hinweisen würden. Sämtliche Beispiele in D1 betreffen Baumaterialien wie z. B. einen "photolumineszierenden Beton" (S. 4, 2. Abs. v.u.), einen "Mörtel oder Beton" (S. 7, letzter Abs.), einen "synthetischen Beton" (S. 9 unten), einen "selbst glättenden synthetischen Boden" (S. 10, Beispiel F), einen "Bodenbelag" (S. 11, Beispiel H), oder "Materialien in Schichtform" (S. 15, letzter Abs.). Anspruch 1 bezieht sich auf ein "Baumaterial", ohne eine Angabe zu dessen körperlicher Beschaffenheit. Das Baumaterial weist keine definierte Struktur oder räumliche begrenzte Form auf, wie dies bei den vorliegend beanspruchten Partikeln der Fall ist. Schon aufgrund der Größendimensionen lassen sich die in D1 offenbarten Erzeugnisse schwerlich als "Partikel" bezeichnen.

D1 lehrt lediglich Baumaterialien, die lumineszierende Stoffe enthalten. Zusätzlich werden UV-durchlässige Kolloide (z. B. Silikagel) oder transparente Kunstharze beigemischt (Beispiele A, C). Dagegen wird an keiner Stelle in D1 erwähnt, daß ein lumineszierender Stoff in einer partikel-förmigen Silicagel-Matrix enthalten ist, noch werden Verfahren beschrieben, mit denen dies erreicht werden könnte. Die in D1 (Anspruch 9) beschriebenen Herstellungsverfahren ergeben – unter Zusatz von Bindemitteln – ein lumineszierendes Baumaterial, in welchem definierte einzelne Partikel, die lumineszierende Stoffe enthalten, nicht vorhanden sind. Dies trifft erst recht auf den Endzustand des Baumaterials zu (verfestigter Beton oder Bodenbelag).

Nach D1, S. 5, 1. Abs., ist das Zinksulfid (lumineszierend) gleichmäßig und stabil in einer Kieselsäure-Suspension verteilt. Gemäß D1, Anspruch 1, "enthält" das Baumaterial "lumineszierendes Material, z. B. Zinksulfidkristalle". Kieselsäure, z. B. Silicagel, sind als zusätzliche Komponente im Baumaterial enthalten und dienen als "lichtdurchlässige Bestandteile" (Ansprüche 1, 3). Aus alledem läßt sich nichts entnehmen, was darauf hindeuten könnte, daß die Lumineszenz-Stoffe in einer Matrix aus Silicagel eingebettet enthalten sein sollten (vgl. vorliegenden Anspruch 1).

Wie aus den Herstellungsbeispielen der vorliegenden Anmeldung ersichtlich ist, werden die erfindungsgemäßen Silicagel-Partikel durch Vernetzung eines Silica-Sols in schwach basischer Lösung unter gleichzeitiger Hinzufügung eines Lumineszenzstoffes erhalten. Hingegen wird gemäß D1 hochvernetztes "Silicagel" oder "Kieselsäuregel" verwendet, das nicht mehr zu definieren, perlförmigen Partikeln vernetzt werden kann, wie dies gemäß vorliegender Erfindung bewirkt wird. Bedingt durch die in D1 verwendeten Ausgangsstoffe (Silicagel, Kieselsäuregel) ist die Bildung von Silicagel-Partikeln, deren Matrix lumineszierende Stoffe enthält, bei den dort beschriebenen Herstellungsverfahren ausgeschlossen.

Die in D1 beschriebenen Baumaterialien unterscheiden sich somit in grundsätzlicher Weise, d. h. hinsichtlich ihrer chemischen wie auch physikalischen Struktur von den vorliegend beanspruchten Partikeln. Aufgrund dieser Unterschiede ist die Neuheit gegenüber D1 zweifelsfrei gegeben. Des weiteren ist Anspruch 1 auch neu gegenüber D2 (J. Am. Chem. Soc. 1994, 6739-6744) und D3 (Chem. Physics Lett. 1998, 497-501), weil dort nämlich nur Nanopartikel bzw. "nanocomposits" beschrieben werden, deren Größe einige Nanometer (D3, S. 498, 3.1, 1. Abs., letzter Satz) oder bis zu 300 nm (D2, S. 6740, li. Sp., 2. Abs.) beträgt. Ob das Verfahren nach D2 tatsächlich Partikel von 300 nm liefern kann, ist äußerst fraglich ("we probably can grow monodisperse silica spheres as large as 300 nm by this process"; S. 6741, li. Sp., letzte Zeile, bis re. Sp., 1. Zeile unter Tabelle 1). Die vorliegende Erfindung betrifft Mikropartikel mit einer Größe von mindestens 0,5 µm (Anspruch 1, Merkmal a)). Silicagel-Partikel mit den Merkmalen b, c, oder d des Anspruchs 1 sind in D2 bzw. D3 ebenfalls nicht offenbart.

Im übrigen ist anzumerken, daß die in der Erwiderung vom 18.12.2003 vorgetragene Argumente im Prüfungsbescheid vom 05.02.2004 offensichtlich nicht berücksichtigt wurden; jedenfalls läßt der Bescheid nicht erkennen, aus welchen Gründen die genannten Argumente (auf die hier ergänzend Bezug genommen wird) nicht zu einer geänderten Beurteilung der Neuheit geführt haben.

3. Erfinderische Tätigkeit

3.1 Ansprüche 1-18 (Lumineszierende Silicagel-Partikel)

Die Entgegenhaltung **D1** liegt auf einem völlig anderen Fachgebiet (Baumaterialien), so daß ein Fachmann, der mit der Entwicklung analytischer oder diagnostischer Reagenzien betraut ist, diese niemals in Betracht gezogen hätte.

D2 und **D3** beschreiben Verfahren zur Herstellung von CdS-Silicagel-Nanopartikeln, deren Größe im Nanometerbereich liegt. Mikropartikel mit einer Größe von 0,5 µm und darüber werden dort nicht beschrieben. Des weiteren beschränkt sich die Lehre dieser Entgegenhaltungen auf Partikel, die CdS-Partikel enthalten; Partikel, welche andersartige Lumineszenzstoffe, zusätzliche magnetische Kolloide oder funktionelle Gruppen zur Kopplung von Biomolekülen enthalten, werden nicht offenbart und auch nicht nahegelegt. Für die in der vorliegenden Anmeldung genannten analytischen Methoden werden aber Partikel mit verschiedenartigen Lumineszenz-Substanzen oder mit magnetischen Eigenschaften benötigt.

Durch die vorliegende Erfindung werden derartige Partikel erstmalig bereitgestellt, wodurch es ermöglicht wird, den gesamten Spektralbereich abzudecken. Die Entgegenhaltungen **D2** und **D3** konnten dem Fachmann keine Hinweise darauf geben, auf welche Weise die gemäß vorliegendem Anspruch 1 definierten Partikel erhalten werden könnten.

Das erfindungsgemäß verwendete "inverse Suspensions-Verfahren" (Beschreibung, S. 9, Z. 13 v.u.; Beispiele) unterscheidet sich in grundsätzlicher Weise von den in **D2** bzw. **D3** eingesetzten Verfahren (s. unten).

3.2 Ansprüche 19-24 (Herstellungsverfahren)

Das in **D2** (J. Am. Chem. Soc. 1994, 6739-6744) beschriebene Verfahren zu Herstellung von "Nanocomposites" beruht darauf, daß in einer Wasser-in-Öl-Emulsion durch Hydrolyse von Tetraethoxysilan und nachfolgende Kondensation Silica-Sphären hergestellt werden, und durch gleichzeitige Copräzipitation von Cadmiumnitrat und Ammoniumsulfid CdS-"Quantum dots" in die Silica-Kolloide eingebaut werden (Abstract). Das Verfahren beruht somit auf einem völlig andersartigen Prinzip (vgl. Verfahrensschritte gemäß Anspruch 19).

D3 (Chem. Physics Lett. 1998, 497-501) beschreibt ein Verfahren zur Herstellung von "nano-sized" CdS-Halbleiterpartikeln, wobei CdS-Partikel mit Mercaptopropyltrimethoxysilan behandelt werden, um über eine kovalente Bindung zwischen dem Silan und CdS-Partikel die nachfolgende Bildung einer Silica-Hülle zu ermöglichen (Abstract; S. 499, 3.2, 3.3). Ein derartiger Schritt kommt bei dem erfindungsgemäßen Verfahren nicht vor, da es sich hier um eine Einkapselung handelt, die auf rein physikalischen Vorgängen beruht und sich grundsätzlich von einer kovalenten Bindung unterscheidet. Auch in diesem Fall handelt es sich um ein Verfahren, das sich von dem erfindungsgemäßen Verfahren in grundsätzlicher Weise unterscheidet.

Die Verfahren nach **D2** bzw. **D3** weisen des weiteren eine Reihe von Nachteilen auf:

- a) Es können nur Nanopartikel hergestellt werden; um Mikro-Partikel mit einer Größe von mehr als 50 µm zu erhalten, ist ein stunden- oder sogar tagelanger Wachstumsprozeß "Silica sphere growth"; s. D2, Fig. 2) erforderlich. Nach D3 wurden nach einer Dauer von 5 Tagen Partikel mit einer Durchschnittsgröße von nur 7 nm erhalten (S. 498, re. Sp., 3.1).
- b) Diese Verfahren sind insgesamt äußerst zeitaufwendig; vgl. D2, S. 6740, li. Sp., 1. u. 3. Abs. v. unten ("24 h"); Fig. 2, Beschriftung der Zeitachse; D3, S. 498, re. Sp., Z. 8-9 "was allowed to stand for 5 days" (vgl. Beispiel 1 der vorliegenden Anmeldung: die Herstellung lumineszierender Mikropartikel mit einer Größe von 1-3 µm erfordert nur einige Minuten).
- c) Die Verfahren beruhen auf einer Copräzipitation von SiO₂ und CdS; eine Optimierung der lumineszierenden Eigenschaften der eingekapselten Substanzen ist mit Hilfe dieser Verfahren nur sehr beschränkt möglich. Infolgedessen sind die lumineszierenden Eigenschaften der damit erhaltenen Partikel relativ schwach ausgeprägt.
- d) Die Verfahren nach D2 bzw. D3 beschränken sich auf die Einkapselung von CdS; hingegen ermöglicht das erfindungsgemäße Verfahren die Einkapselung andersartiger lumineszierender Farbstoffe (d. h. sämtliche wasserlöslichen oder wasserdispergierbaren lumineszierenden Substanzen können eingekapselt werden).

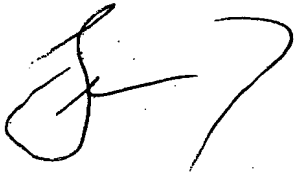
Die im Bescheid (Punkt V, 3. Abs.) gemachte Aussage, wonach die Art der in das Silikagel eingelagerten Partikel "größtenteils" keinen "essentiellen Beitrag" zu einer erfinderischen Tätigkeit leisten könne, erscheint deshalb nicht zutreffend.

- e) Bei den erfindungsgemäßen Verfahren kann die Konzentration der eingekapselten Lumineszenzfarbstoffe in weiten Bereichen variiert werden; dies ist bei den Verfahren nach D2 bzw. D3 nicht möglich (da auf Copräzipitation beruhend).
- f) Die mit den Verfahren nach D2 bzw. D3 erhaltenen Partikel sind herstellungsbedingt immer opak, woraus eine nur schwache Lumineszenz resultiert, und die Eignung derartiger Nanopartikel für analytische bzw. diagnostische Verfahren eingeschränkt ist.

Ein weiterer Vorteil des erfindungsgemäßen Verfahrens und der damit hergestellten Partikel besteht darin, daß eine zusätzliche Stabilisierung der Lumineszenzpartikel (anders als z. B. nach D3) nicht erforderlich ist, da die lumineszierenden Substanzen erst nach der Sol-Bildung eingekapselt werden und dann in kolloiddisperser Form vorliegen. Diese Kolloiddispersität ist von ausschlaggebender Bedeutung für die Intensität der Photolumineszenz, die bei den erfindungsgemäßen Produkten wesentlich stärker ist als bei den aus dem Stand der Technik bekannten Produkten.

Aus den vorstehend genannten Gründen wird deshalb die Auffassung vertreten, daß die Gegenstände der vorliegenden, geänderten Patentansprüche im Hinblick auf den genannten Stand der Technik nicht nur neu sind, sondern auch auf einer erfinderischen Tätigkeit beruhen.

Vertreter



Anlage:

– Geänderte Ansprüche 1, 19, 25 (Ersatzseiten 23 bis 27)